Beiträge zur Kenntnis der Salben, insbesondere zur Verwendung von aromatischen Alkoholen und Sterinen als Salbenemulgatoren

---

Inaugural-Dissertation

der medizinischen Fakultät der Universität Bern
zur
Erlangung der Würde eines Doctor pharmaciae

vorgelegt von

Josef Haefeli, Apotheker
von Klingnau (Aargau)

BUCHDRUCKEREI AG. BERNER TAGBLATT · BERN · 1941

Beiträge zur Kenntnis der Salben, insbesondere zur Verwendung von aromatischen Alkoholen und Sterinen als Salbenemulgatoren

---

Inaugural-Dissertation

der medizinischen Fakultät der Universität Bern
zur
Erlangung der Würde eines Doctor pharmaciae

vorgelegt von
Josef Haefeli, Apotheker
von Klingnau (Aargau)

Von der medizinischen Fakultät auf Antrag des
Herrn Prof. Dr. P. Casparis angenommen.

Bern, den 1. März 1939. Der Dekan:
Prof. Dr. J. Kläsi.

BUCHDRUCKEREI AG. BERNER TAGBLATT · BERN · 1941

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *P. Casparis*, danke ich an dieser Stelle für seine Anregungen und Ratschläge zur Ausführung dieser Arbeit.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung 5
Emulsionstheoretisches 6
Arbeitsmethoden 8
Salbengrundlagen 9

Aromatische Alkohole (Allgemeines) 10
Emulsionen mit aromatischen Alkoholen in Vaselin 11
Emulsionen mit aromatischen Alkoholen in Astrafett 12
Prüfung der Oel- und Wasserlöslichkeit aromatischer Alkohole 13

Hydroaromatische Alkohole (Sterine). Allgemeines 15
Emulsionen mit Sterinen in Vaselin 18
Emulsionen mit Sterinen in Astrafett 22
Emulsionen mit Sterinen in Schweinefett 24

Unguentum refrigerans als Emulsionssalbe 27

Zusammenstellung der Resultate 31

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547622_0076

Einleitung.

Seit der Herausgabe des Buches von *Clayton* [1]) hat sich das Schrifttum über Emulsionen erheblich angehäuft, und die praktischen Versuche haben besonders intensiv eingesetzt. Die Forschungsergebnisse konnten von der Industrie in grossem Masse ausgenützt werden, und die Spezialpräparate in Emulsionsform kamen in unübersehbarer Menge auf den Markt. Der Grossteil der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeiten befasst sich jedoch fast ausschliesslich mit flüssigen Emulsionen beider Typen und nur ein kleiner Teil setzt sich mit den Salbenemulsionen auseinander, in denen die eine Phase gewöhnlich als beinahe fest, hochviskös, anzunehmen ist. Diese Salbengattung ist auch heute in der pharmazeutischen Praxis am häufigsten vertreten und von besonderer Bedeutung. Die meisten zur therapeutischen Anwendung kommenden Beimischungen sind in der Wasserphase löslich und werden demzufolge viel leichter resorbiert. Die wasserhaltige Salbe an und für sich dringt schon bedeutend besser in die Haut ein und bringt auch so die nur öllöslichen Arzneistoffe zur Wirkung. So finden wir in jüngerer Zeit eingehende Arbeiten über Salben auf Emulsionsbasis. Nach den Veröffentlichungen von *Moncorps* [2]) über das Wasserbindungsvermögen von Salben, finden wir in den Werken von *O. Lange:* „Technik der Emulsionen" (1929) und *Weichherz-Schröder:* „Fabrikationsmethoden für galenische Arzneimittel und Arzneiformen" (1930) die Zusammenfassung der neuesten Kenntnisse auf diesem Gebiete, die bis heute kaum wesentlich erweitert worden sind, jedoch zu reger Arbeit und Erforschung der Probleme auf dem Gebiete der Salbenemulsionen anspornten. Am Pharmazeutischen Institut der Universität Bern werden seit einigen Jahren Untersuchungen durchgeführt, die dahin gehen, das Salbenproblem in systematischer Bearbeitung aufzuteilen, um so eher verschiedene Erscheinungen aufzuklären und eine raschere Lösung der offenstehenden Fragen zu finden.

E. W. Meyer [3]) untersuchte die maximale Wasserbindungsfähigkeit der gebräuchlichsten Salbengrundlagen und leitete damit zu einer Reihe weiterer Arbeiten über.

J. W. Schenk [4]) stellte die Ursachen des Wasseraufnahmevermögens der in die Pharmacopoea Helvetica V. neu aufgenommenen Salbengrundlage, des Oleum arachidis hydrogenatum, fest.

W. Rauber [5]) prüfte die Emulgierfähigkeit aliphatischer Alkohole in Salben nach.

---

[1]) „Die Theorie der Emulsionen", Springer, Berlin 1924.
[2]) Arch. f. exper. Path. 141 (1929).
[3]) Dissertation, Bern 1936.
[4]) Dissertation, Bern 1937.
[5]) Dissertation, Bern 1938.

Vorliegende Arbeit bildet gleichsam das Analogon zu den Untersuchungen von *Rauber*. Sie befasst sich mit aromatischen und hydroaromatischen Alkoholen und soll ermitteln, inwieweit diese Stoffe sich als Emulgatoren in Salben eignen und ob diesbezüglich eine Abhängigkeit von ihrer chemischen Konstitution festgestellt werden kann.

Emulsionstheoretisches.

Da die Wasserbindung durch Salbengrundlagen, mit der sich auch vorliegende Arbeit weitgehend zu befassen hat, auf einem Emulsionsvorgang beruht, soll hier eine kurze Uebersicht über die Emulsionstheorien gegeben werden. Ueber das Wesen einer Emulsion findet sich meistens ungefähr folgende Definition vor:

„Eine Emulsion ist ein System zweier nicht mischbarer Flüssigkeiten, von denen die eine in feinen Tröpfchen in der andern verteilt ist." Es bestehen also zwei Phasen: die tröpfchenförmige, *disperse* oder *innere Phase*, auch Emulgendum genannt, und die *geschlossene* oder *äussere Phase*, das Menstruum. In der pharmazeutischen Praxis sind die Phasen meistens einerseits Wasser, anderseits Oel oder Fett.

Durch die zwei Phasen sind theoretisch auch zwei *Emulsionstypen* gegeben, je nachdem der eine oder andere Stoff die innere Phase bildet. Wir unterscheiden demnach *Wasser in Oel-Emulsionen* und *Oel in Wasser-Emulsionen*.

Im erstern Fall spricht man von einem W/O Typ, im letztern von einem O/W Typ.

Es ist möglich, dass die beiden Phasen allein schon eine haltbare Emulsion zu bilden imstande sind, in der die innere Phase allerdings nur einen geringen Prozentsatz darstellt, z. B. Oel in Wasser im Verhältnis 1: 10 000. In der Praxis handelt es sich jedoch ausschliesslich um die Herstellung von sogenannten konzentrierten Emulsionen, die die Beigabe eines dritten Stoffes verlangen. Dieser muss die Eigenschaft besitzen, die Dispersion während der Emulgierung zu erleichtern und das Zusammenfliessen des Emulgendums zu verhindern. Dieser Stoff wird Emulsionsvermittler oder allgemein *Emulgator* geheissen. Durch seinen Eintritt in die Emulsion gelangen wir zu einem Dreiphasensystem, in dem der Emulgator ein sehr wesentlicher Faktor ist, obwohl er im Vergleich mit den andern Komponenten nur in geringer Menge vorliegt. Infolge seiner Oberflächenaktivität vermag er die zwischen den beiden andern Phasen bestehende Grenzflächenspannung weitgehend herabzusetzen. Dadurch werden die gegenseitig unlöslichen Stoffe dem Lösungspunkte näher gebracht. Je mehr das durch den Emulgator geschehen kann, umso besser eignet er sich.

Für die Emulgierung indessen sind nach den Theorien von *Langmuir* und *Harkins* die polaren Gruppen des Emulgatormoleküls ausschlaggebend. Diese zeigen das Bestreben, sich einerseits in der Oel-, anderseits in der Wasserphase zu lösen. Erstere werden lyophil, hydrophob, letztere als hydrophil oder oleophob bezeichnet. Kohlenwasserstoffketten sind als lyophil, öllöslichmachend, bekannt. Zu den hydrophilen Gruppen gehören

z. B. die Carboxyl- (COOH), die Sulfonsäure- (SO_3H), die Amino- (NH_2) und die alkoholische Hydroxylgruppe (OH), welch letztere wir in dieser Arbeit besonders berücksichtigen werden. Durch diese Gruppen werden die Emulgatormoleküle in der Grenzschicht in bestimmter Weise gleichsinnig gerichtet. Sie orientieren sich derart, dass die hydrophilen Aeste in die wässerige, die lyophilen, hydrophoben in die ölige Phase hineinragen. Dort findet gleichsam eine Verkettung dieser Gruppen statt, indem durch noch vorhandene Restvalenzen Moleküle des Lösungsmittels adsorbiert, gebunden werden, wobei man von einer *Hydratation* in Wasser und von einer *Solvatation* in Oel spricht. Durch diesen Vorgang findet nicht nur die Molekülgleichrichtung statt, sondern der Emulgator wird dadurch auch in geeigneter Weise in der Grenzschicht angereichert *(Grenzflächenadsorption)*. Die beiden Phasen werden durch das zwischen ihnen adsorbierte Emulgatorhäutchen, meist auch *Film* geheissen, eine Brücke erhalten, die ihre Gegensätze vermindert. Es kann dies soweit gehen, dass eine spontane Emulsionsbildung eintritt, die durch kurzes Schütteln bewerkstelligt wird (Linimentum Calcis), während gewöhnlich intensive mechanische Arbeit erst die Dispergierung der einen Phase ermöglicht. Gelegentlich kann sogar die Grenzflächenspannung durch den Emulgator vollkommen zum Verschwinden gebracht werden, was eine unbegrenzte Mischbarkeit der Phasen mit sich bringt.

Die Art der entstehenden Emulsion scheint hauptsächlich von der Beschaffenheit des Emulgators abhängig zu sein. Man hat deshalb auch versucht, die Emulgatoren systematisch zusammenzufassen und in zwei Gruppen einzuteilen. Man weiss, dass Alkaliseifen, Türkischrotöl, Albumin, Arabischer Gummi, Agar-Agar, Dextrin, Saponine, Gallensäuren, Lecithin usw. nur für O/W-Emulsionen verwendet werden können, während Seifen mehrwertiger Metalle (Mg, Ca, Ba, Zn, Al, Pb), Harze, gewisse Wachse, Cholesterin und bestimmte höhere Alkohole den W/O-Typ herbeiführen. Eine allgemeine stets zutreffende Klassifizierung der Emulgatoren vorzunehmen ist jedoch unmöglich, da es auch solche Stoffe gibt, wie z. B. das Casein, die je nach Umständen sowohl zur einen wie zur andern Emulsionsform führen können. In den meisten Fällen wird aber die Bancroft'sche Regel zutreffen, wonach jene Phase in der sich der Emulgator löst, das Menstruum der Emulsion bilden wird. Löst sich der Emulgator z. B. in Oel, so besagt das zudem, dass seine lyophilen Gruppen vorherrschen. Diese werden dann auch durch Adsorption von Molekülen in der Grenzschicht mehr Raum beanspruchen als die hydrophilen Gruppen, wodurch der Film der Wasserseite zugekrümmt wird und das Wasser als disperse Phase abschnürt. Bei wasserlöslichen Emulgatoren liegt der Fall reziprok.

Der Emulgator soll nicht nur die Dispergierung durch Verminderung der Grenzflächenspannung fördern, sondern er soll auch die Fähigkeit besitzen, das Zusammenfliessen der dispergierten Phase zu verhindern und die entstandene Emulsion zu stabilisieren. Nicht jeder Emulgator weise diese zweite Eigenschaft auf. Es können in einem solchen Falle besondere Stabilisatoren beigefügt oder mehrere Emulgatoren, die aber denselben Typ bewirken müssen, verwendet werden. Die Stabilität einer Emulsion ist übrigens von einer sehr grossen Anzahl Faktoren abhängig, die wir nachfolgend anführen möchten. Es mag daraus ersichtlich sein, wie gross

die Gefahr der Störungen ist, die aufzufinden und auszuschalten ausserordentlich schwierig sich gestaltet.

Die Stabilität einer Emulsion wird begünstigt oder benachteiligt durch:

1. die Phasen, resp. deren Grenzflächenspannung,
   spezifisches Gewicht,
   Viscosität,
   chemische Reaktion;

2. die Emulgatoren, d. h. von der Art (ob O/W- oder W/O-Typ gebend)
   Löslichkeit in den Phasen,
   Zähigkeit, Elastizität, Impermeabilität } ihres Films
   Benetzbarkeit durch die Phasen,
   schutzkolloidischen oder stabilisierenden Eigenschaften;

3. äussere, Einflüsse wie Temperaturverhältnisse (Wärme, Licht, Druck),
   Beimengungen,
   Art der Herstellung,
   Emulgiergefässe (Material, Form).

Es wird in der Literatur auch verlangt, dass die Tröpfchengrösse der dispersen Phase 4 μ nicht überschreiten dürfe, um die Stabilität zu sichern. Es dürfte dies aber nur für flüssige, sogenannte lebende Emulsionen zutreffen, da die Brown'sche Molekularbewegung, die bei ebengenannter Kügelchengrösse einsetzt, für die leblosen Emulsionen, zu denen auch unsere Emulsionssalben gehören, nicht in Betracht fällt.

Arbeitsmethode.

Die als Emulgatoren zugesetzten Alkohole wurden in steigenden Konzentrationen von 0,5 bis 10 % den Salbengrundlagen beigefügt und mit denselben auf dem Wasserbad verschmolzen. Nach dem Erkaltenlassen der Masse bei Zimmertemperatur (18—20° C.) wurde das Wasser in kleinen Mengen in einer Reibschale mit dem Pistill inkorporiert. Vorversuche zeigten, dass Inkorporierung in die warme Grundlage ungünstiger ausfällt und grosse Wassermengen nach dem Erkalten wieder austreten. Ebensowenig erhielten wir gute Resultate bei Anwendung eines weichen Spatels anstatt des Pistills. Es schien zwar zuerst, als ob dadurch eine bessere Emulgierung d. h. eine feinere Verteilung der dispersen Phase und deshalb eventuell auch eine grössere Wasseraufnahme erreicht würde. Die Versuche zeigten indessen, dass zwar mit dem Spatel eine raschere Emulgierung stattfindet, das Mehr an inkorporiertem Wasser über den Sättigungsgrad hinaus jedoch als Pseudoemulsion vorliegt und beim geringsten Druck und Bearbeiten mit dem Pistill wieder austritt. Wir machten auch die Erfahrung, daß bei so hergestellten Salben der nachträglich bestimmte Wassergehalt tiefer lag als bei den gleichen Salben, die mit dem Pistill

hergestellt wurden. Es lässt sich das nicht anders erklären, als dass beim spontanen Zerfall der Pseudoemulsion auch die wahre Emulsion zum Teil gestört und ein Teil der dispersen Phase mitgerissen wird. Ferner machten wir die Feststellung, dass Salben, die nicht ganz abgesättigt wurden, einen etwas höheren Wassergehalt bei der Bestimmung aufwiesen. Wir mussten jedoch bei unseren Versuchen den Sättigungsgrad erreichen, um so einen Anhaltspunkt über erschöpfte Aufnahmefähigkeit zu haben. In der Folge stellten wir auch alle Emulsionen kalt her, da durch die immer gleichbleibende Temperatur der beiden Phasen die Grenzflächenspannung nur wenig oder gar nicht gestört wird im Vergleich mit der warmen Inkorporierung, bei der Temperaturdifferenzen nicht zu verhüten sind. Während der Emulgierung wurden stets Pausen eingeschaltet, die oft von erstaunlicher Wirkung begleitet waren. Es wurde dadurch der Molekülorientierung (Molekülgleichrichtung) und der Grenzflächenadsorption des Emulgators Zeit gelassen, so dass der noch unverbrauchte Teil desselben wiederum besser in den Dispergierungsprozess eingreifen konnte. Nach erfolgter Sättigung wurde das überschüssige Wasser abgegossen, die Salbenemulsion in einen Topf gebracht und 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt. Dann wurde eine Woche bei Zimmertemperatur gelagert, worauf dann die Salbe auf einer Glasplatte mit dem Spatel bearbeitet, ausgeknetet und das ausgetretene Wasser mit Filtrierpapier entfernt wurde, bis kein Flüssigkeitsverlust mehr zu konstatieren war. Die Wasserbestimmungen wurden durchwegs mit dem Apparat nach *Pritzker-Jungkunz* [6]) gemacht. Die Salbenemulsionen wurden stets in Mengen von je 10 g in den Kolben eingewogen; dann wurden etwa 40—50 ccm Tetrachloräthan beigefügt, mit der Destilliervorrichtung gut verschlossen und bei kleiner Flamme erwärmt. Dadurch wurde die Emulsion zerstört und das Wasser frei. Auf Siedetemperatur gebracht, destillierte das Tetrachloräthan über, indem es allmählich das Wasser mit sich riss. In der graduierten, bürettenähnlichen Auffangvorrichtung sammelte sich das spezifisch leichtere Wasser oben an und konnte dort, nach erfolgter Destillation und Entfernen des Tetrachloräthans durch Ablassen, mengenmässig bestimmt werden. Von jeder Salbenart wurden je 2—3 Bestimmungen ausgeführt. Die Resultate wurden auf die von *P. Casparis* und *W. Meyer* eingeführte Wasserzahl (W. Z.) berechnet, die die Höchstmenge Wasser darstellt, die 100 g wasserfreie Salbengrundlage bei gewöhnlicher Temperatur (zirka 20° C.) dauernd festzuhalten vermag.

Salbengrundlagen.

Von den in der Praxis verwendeten Salbengrundlagen konnten zu unseren Untersuchungen nur die meistgebrauchten in Frage kommen. Wir wählten als Fett mineralischer Herkunft das *Vaselinum album*, aus der Gruppe der pflanzlichen Fette das *Oleum arachidis hydrogenatum* und als tierisches Fett das *Adeps suillus*.

Die verwendeten Grundlagen entsprachen den Anforderungen des Schweizerischen Arzneibuches, 5. Ausgabe.

[6]) Pharm. acta Helv. 1930, 1.

Die aromatischen Alkohole.

Bei der Auswahl der aromatischen Alkohole, die wir auf die Emulgierfähigkeit in W/O-Emulsionen zu prüfen beabsichtigten, gedachten wir zunächst neben einer homologen Reihe von primären Alkoholen auch sekundäre und tertiäre zu untersuchen. Wir waren besonders darauf bedacht, alle jene Alkohole wegzulassen, die zugleich auch Phenole sind und als solche mit Bestimmtheit antagonistisch gewirkt und unseren Emulsionstyp gestört hätten. Wir mussten aber unsere Versuche mit einer verhältnismässig beschränkten Anzahl Alkohole durchführen, da verschiedene in Aussicht genommene Vertreter nicht zu beschaffen waren und eine Selbstherstellung als zu zeitraubend nicht in Frage kam. Wir achteten im besonderen darauf, dass die ausgewählten Alkohole in der Literatur als öllöslich und in Wasser als nicht oder nur schwerlöslich bezeichnet wurden. Die diesbezüglichen Angaben waren indessen spärlich.

Zur Prüfung wurden folgende aromatische Alkohole in möglichst reinster Qualität herangezogen:

1. *Benzylalkohol* $C_6H_5.CH_2.OH$.

Er ist der einfachste aromatische Alkohol und findet sich in der Natur frei, als Ester und auch glykosidisch gebunden in verschiedenen Balsamen und Blütenölen. Er ist von angenehmem, hyacinthenähnlichem Geruche und leicht anästhesierender Wirkung. Sein Siedepunkt liegt bei 206°.

2. β-*Phenylaethylalkohol* $C_6H_5.CH_2.CH_2.OH$.

Er ist das nächste Homologe des Benzylalkohols. In der Natur kommt er häuptsächlich in den Rosenblütenblättern vor, woraus er auch für die Parfümerie gewonnen wird. Er ist, wie auch alle andern Vertreter, flüssig und besitzt einen eigentümlichen, aromatischen Geruch. Siedepunkt 219° bis 221°.

3. β-*Phenylpropylalkohol* $C_6H_5.CH(CH_3).CH_2.OH$.

Auch Hydratropaalkohol geheissen, stellt er einen Isoalkohol dar. Wir nahmen ihn deshalb in unsere Versuchsreihe auf, um je nach den Resultaten Rückschlüsse auch auf die Einwirkung der Strukturverschiedenheiten ziehen zu können.

4. γ-*Phenylpropylalkohol* $C_6H_5.CH_2.CH_2.CH_2.OH$.

Auch Hydrozimtalkohol genannt, findet er sich in der Sumatrabenzoe vor, wo er an Zimtsäure gebunden ist. Er ist schon bedeutend dickflüssiger als die obgenannten Alkohole. Sein Siedepunkt liegt zwischen 236°—237°. Nach Angaben (Beilstein) soll er in Wasser etwas löslich sein.

5. *α-Phenylbutylalkohol* $C_6H_5.CH(OH).CH_2.CH_2.CH_3$.

Von durchdringendem Geruche, stellt dieser Alkohol eine ölige, bräunlichgelbe Flüssigkeit dar. Seine Dämpfe bewirken Brechreiz und üben auf die Augen eine den Zwiebeln ähnliche Reizwirkung aus.

6. *Cuminalkohol* $(CH_3)_2.CH.C_6H_4.CH_2.OH$.

Aus dem gleichen Grunde wie beim β-Phenylpropylalkohol haben wir den Cuminalkohol zur Untersuchung herangezogen. Auch er ist ein Isoalkohol, von hellgelbem Aussehen und öliger Beschaffenheit und einem widerlichen Geruche, der die Nasenschleimhäute empfindlich zu reizen vermag.

7. *Zimtalkohol* $C_6H_5.CH = CH.CH_2.OH$.

Zimtalkohol kommt im Perubalsam an Zimtsäure gebunden vor. Da er als ungesättigter Alkohol in der Seitenkette eine Doppelbindung aufweist, interessierte es, ob er infolge seiner chemischen Verschiedenheit von den gesättigten Alkoholen auch eine verschiedene Wirkung als Emulgator zeigen würde.

Emulsionen mit aromatischen Alkoholen.

A. Aromatische Alkohole in Vaseline.

Dem Vaselin wird im allgemeinen eine sehr grosse Wasserfeindlichkeit zugeschrieben, und es findet auch als Schutz- und Imprägnierungsmittel gegen Nässe und Feuchtigkeit diesbezügliche Anwendung. Dennoch ist es je nach Qualität fähig bis 15 % Wasser dauernd im Verbande festzuhalten, wobei allerdings nur eine Pseudoemulsion entsteht, wie *E. W. Meyer* [7]) dargelegt hat. Wir verwendeten zu vorliegenden Versuchen ein Vaselinum album, das den Anforderungen des schweizerischen Arzneibuches entsprach und einen Schmelzpunkt von 47° zeigte.

Obwohl das Vaselin keine ideale Salbengrundlage darstellt, da es eine gute Resorption der in ihm inkorporierten Pharmaka verhindert, so liess es sich doch nicht aus der Praxis verdrängen und dies wohl wegen seiner chemischen Indifferenz, die alle andern Grundlagen entbehren, da sie mehr oder weniger der Gefahr des Ranzigwerdens ausgesetzt sind. Man bemühte sich deshalb, die Wasseraufnahmefähigkeit des Vaselins durch Zusatz geeigneter Emulgatoren zu erhöhen, um so zu einer guten und zugleich haltbaren Grundlage zu kommen. Präparate wie Dermocetyl, Eucerin, Hydrocerin usw. sind aus diesem Bestreben heraus entstanden. Auch das neue schweizerische Arzneibuch hat in der Unguentum cetylicum eine Vorschrift zu einer solchen Grundlage für die pharmazeutische Praxis gegeben. Immer noch ist das Vaselin eine wichtige Salbengrundlage. Wir zogen es daher auch für unsere Versuche herbei.

Die Bestimmung seiner eigenen Wasserbindefähigkeit zeigte einen Gehalt von 8 %, was einer Wasserzahl (W. Z.) von 8,8 gleichkommt.

[7]) Dissertation, Bern 1936, 28.

Die *aromatischen Alkohole* haben die Wasserzahl in Vaselin nur sehr gering oder gar nicht zu erhöhen vermocht. Sie wurden der Grundlage in Konzentrationen zu 1, 3, 5 und 10 % beigegeben und nach dem bei den Arbeitsmethoden besprochenen Verfahren behandelt. Wie aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich ist, sind die Resultate nicht günstig ausgefallen.

Tabelle 1.

Aromatische Alkohole in Vaselinum album.
Zusammenfassung der Wasserzahlen.

	1 %	3 %	5 %	10 %
Benzylalkohol	9,88	10,1	9.3	4.35
Phenylaethylalkohol ..	8,8	9,88	9.88	4.43
β-Phenylpropylalkohol	9,86	11,1	6.48	2.56
γ-Phenylpropylalkohol	8,8	6.48	4.28	3.64
α-Phenlybutylalkohol .	7,52	7,52	8.8	5.92
Cuminalkohol	10,5	9.6	9.88	7.52
Zimtalkohol	6,48	8,8	7.52	5.26

Das beste Ergebnis wurde bei einer 3 %igen Zugabe von β-Phenylpropylalkohol mit einer W. Z. 11,1 erreicht. Praktisch hat die Erhöhung von 8,8 (W. Z. des Vaselins) auf 11,1 keinerlei Bedeutung. Bei γ-Phenylpropyl-, α-Phenylbutyl- und Zimtalkohol wird bei 1 % resp. 5 % und 3%iger Beimischung als Höchstwert die W. Z. des Vaselins erreicht. Schon bei 3 %iger Zugabe, besonders aber bei 5 % und 10 %, fällt bei den meisten Alkoholen die W. Z. unter die des Vaselins. Die Salben blieben in ihrer Konsistenz gleich wie die Grundlage.

B. Aromatische Alkohole in Oleum arachidis hydrogenatum.

Das gehärtete Erdnussöl oder Astrafett zeigt im Gegensatz zu Vaselin schon selbst eine grosse eigene Wasseraufnahmefähigkeit. Dies ist wohl mit ein Grund, warum dieses Fett in jüngerer Zeit als Salbengrundlage besondere Anwendung gefunden hat. Es wird speziell an Stelle des Schweinefettes gebraucht, da es eine weit geringere Neigung zum Ranzigwerden und ein bedeutend höheres Flüssigkeitsaufnahmevermögen aufweist.

Nachdem wir mit Vaselin schlechte Ergebnisse erhielten, liess sich nicht zum voraus sagen, ob die aromatischen Alkohole auch in Astrafett ebenso schlechte Resultate zeitigen würden. Es wäre eine kumulierende Wirkung mit den bereits im Fett vorhandenen Emulgatoren, die nach den Untersuchungen von *J. Schenk* [8]) aus Mono- und Diglyceriden bestehen, als möglich anzunehmen.

Die Bestimmung des Wasseraufnahmevermögens der reinen Grund-

[8]) Dissertation, Bern 1937, 46.

lage nach Emulgierung, Lagerung und nachfolgender Beseitigung des nichtgebundenen Wassers ergab, auf das Gesamtgewicht der Emulsion berechnet, den Wert von 45 %. Die Wasserzahl beträgt demnach 75.

Schon die ersten Salbenemulsionen von Astrafett mit aromatischen Alkoholen zeigten einen bedeutenden Rückgang der Wasserbindefähigkeit. Alle weitern Resultate lagen unter der Wasserzahl der Grundlage selbst. Mit zunehmender Konzentration an aromatischen Alkoholen nahmen die Werte rapid ab, um teilweise die Emulgierkraft des Fettes resp. seiner ursprünglichen Emulsionsvermittler fast vollständig aufzuheben.

Tabelle 2.

Aromatische Alkohole in Astrafett (W. Z. 75). Zusammenfassung der Wasserzahlen.

	1 %	3 %	5 %	10 %
Benzylalkohol	66,6	30,72	4,28	5,26
Phenylaethylalkohol ..	29,86	6,48	6,48	7,14
β-Phenylpropylalkohol	38,8	9,3	4,28	3,09
γ-Phenylpropylalkohol	28,2	6,48	4,71	4,28
α-Phenylbutylalkohol .	72,2	72,2	72,2	42,85
Cuminalkohol	25,0	17,64	8,8	14,94
Zimtalkohol	25,0	6,48	6,95	11,1

Nach diesen Ergebnissen in Astrafett verzichteten wir auf die in Aussicht genommenen Untersuchungen in Schweinefett, da sich eine bessere Emulgierung in dieser Grundlage als aussichtslos ergeben musste. Wir suchten indessen die Störungen, die in Vaselin und Astrafett auftraten, abzuklären.

Oellöslichkeit der aromatischen Alkohole.

Obwohl wir bei den Verschmelzungen mit aromatischen Alkoholen weder in Vaselin noch in Astrafett je die Wahrnehmung machten, dass auch nur Spuren der verwendeten Alkohole sich in der Fettphase nicht lösten, prüften wir sie dennoch speziell auf ihre Oellöslichkeit nach, um sicher zu sein, dass die Störung nicht auf dieser Seite liegen konnte. Es wurden kleine Proben mit den Fetten verschmolzen und gut umgerührt. Ein Tropfen dieser Mischungen wurde auf einen Objektträger gebracht und unter dem Mikroskop sowohl im flüssigen wie auch im erstarrten Zustande betrachtet. Es konnten aber weder im einen noch im andern Falle irgendwelche Kügelchen oder Reste ungelöster Alkohole festgestellt werden. Die Alkohole, die bei gewöhnlicher Temperatur flüssig sind, waren in beiden Fetten sehr gut löslich. Bei γ-Phenylpropyl-, α-Phenylbutyl- und Cuminalkohol schien die dem Vaselin eigene kristallinische Struktur ausgeprägter hervorzutreten. Es konnte dies jedoch beim Vergleich mit den Resultaten der betreffenden Alkohole in keinen Zusammenhang gebracht

werden. Ein Auskristallisieren der Alkohole, wodurch Störungsmomente gegeben wären, ist im vorliegenden Falle ausgeschlossen.

Wasserlöslichkeit der aromatischen Alkohole.

Schon während des Anlegens der Versuchsserien trat die Vermutung auf, es könnte eine gewisse Wasserlöslichkeit der Alkohole, auch wenn sie noch so gering wäre, die Schuld am Fehlen jeglicher Emulgierkraft tragen. Es wurde deshalb eine diesbezügliche Untersuchung der geprüften aromatischen Alkohole ausgeführt. Die Prüfung wurde folgendermassen vorgenommen:

150 ccm Wasser wurden mit einem Ueberschuss von aromatischem Alkohol versetzt und während 5 Minuten kräftig geschüttelt. Die so gesättigte Lösung wurde mehrmals durch Talk filtriert, bis ein klares Filtrat erreicht wurde. 100 ccm davon wurden mit Aether mehrmals ausgeschüttelt. Der ätherische Auszug wurde in tarierten Kölbchen eingedampft und der Rückstand gewogen.

Wenn auch die erhaltenen Werte nicht als quantitativ genau anzusprechen sind, da beim Ausschütteln immer Aether im wässerigen Anteil zurückgehalten wird, im gegebenen Falle auch Spuren von aromatischen Alkoholen enthaltend, so geben sie uns über die Wasserlöslichkeit doch genügend Aufschluss.

Es lösten sich in je 100 ccm Wasser:

Benzylalkohol zu	0,5 g
β-Phenylaethylalkohol zu	0,2 g
β-Phenylpropylalkohol zu	0,2 g
γ-Phenylpropylalkohol zu	0,37 g
α-Phenylbutylalkohol zu	0,15 g
Cuminalkohol zu	0,15 g
Zimtalkohol zu	0,27 g

Alle Alkohole waren also in verhältnismässig geringem Prozentsatz in Wasser löslich. Doch liegt der Fall nicht so, dass mit zunehmender Wasserlöslichkeit die Wasserzahl umso tiefer sinken würde. Offenbar kann ein Alkohol nur dann als Emulgator für den W/O-Typ in Frage kommen, wenn er absolut unlöslich in Wasser ist. Dieses scheint auch durch einen weiteren Versuch, den wir anstellten, bestätigt zu werden. Monoolein, ein Monoglycerid, das wie die untersuchten Alkohole ebenfalls flüssig ist, zeigt nach Untersuchungen von *H. Mühlemann* [9]) ausgezeichnete Emulgierkraft. Er wurde ebenfalls der Wasserlöslichkeitsprobe unterworfen, die jedoch negativ verlief. Monoolein war in Wasser vollständig unlöslich. Schon ein Tropfen auf Wasser gegossen, breitete sich auf der Oberfläche sofort aus und bildete ein feines, wachsartiges Häutchen. Es mag dieser Vorgang auch hinsichtlich der Filmbildung innerhalb des Emulsionsvorganges gewisse Aufschlüsse geben.

[9]) Casparis, Ueber Salben und Salbengrundlagen, Galenicanachrichten Nr. 8, 1938.

Die hydroaromatischen Alkohole (Sterine).

Die Sterine sind kompliziert gebaute Verbindungen von alkoholischem Charakter, die im tierischen wie im pflanzlichen Organismus weit verbreitet sind. Sie treten als Bestandteile jeder Zelle auf, so dass man annehmen darf, dass ihnen eine bestimmte Funktion in der Abwicklung der Lebensvorgänge zugewiesen ist. Die im menschlichen und tierischen Organismus auftretenden Sterine nennt man Zoosterine zum Unterschied von pflanzlichen Sterinen, den Phytosterinen. Daneben existieren noch die Mycosterine, die sich in gewissen Pilzen vorfinden.

Das weitverbreitetste und wohl auch wichtigste Zoosterin ist das

Cholesterin $C_{27}H_{45}OH$.

Es ist schon seit weit über 100 Jahren bekannt und wurde erstmals in den Gallensteinen, die nahezu aus reinem Cholesterin bestehen, entdeckt. Es findet sich im Organismus in freier Form und als Fettsäureester vor. Im Gehirn ist nur freies Cholesterin vorhanden. Grössere Mengen wurden sodann in den Nerven, in den Nebennieren und im Rückenmark festgestellt. Cholesterin ist ein ungesättigter Alkohol, unlöslich in Säuren, Alkalien und Wasser, leicht löslich in Fetten und Oelen. Es bildet weisse Kristalle, die bei 148° schmelzen.

„*Isocholesterin*".

Das „Isocholesterin", das sich hauptsächlich im Wollfett vorfindet, wurde bis vor kurzem stets den Sterinen zugeteilt, zumal es die allgemeine Reaktion auf Sterine ebenfalls zeigt. Man glaubte in ihm ein Isomeres des Cholesterins zu haben.

Nähere Untersuchungen von *Windaus* und *Tschesche* [10]) zeigten jedoch vorerst, dass es sich um ein Gemisch zweier Substanzen handelt, deren Zusammensetzung von der des Cholesterins verschieden ist. Die beiden Stoffe wurden zwar immer noch den Sterinen zugeteilt, und als Lanosterin $C_{30}H_{50}O$) und Agnosterin ($C_{48}H_{40}O$) bezeichnet. Auf Grund neuester Forschung aber wurde gezeigt, dass diese zwei Stoffe überhaupt nicht zu den Sterinen gehören, da ihnen das für die Sterine typische Cyclo-pentano-perhydro-phenanthrenskelett fehlt, und sie deshalb einer nahe verwandten Gruppe angehören dürften. *Windaus* und *Schulze* [11]) identifizierten sie als Polyterpene, respektiv Polyterpenoide. Der Schmelzpunkt des Gemisches liegt bei 137°.

Wir sehen aus obigen Angaben, dass der Name „Isocholesterin" keine Berechtigung mehr hat und nicht mehr gebraucht werden sollte. Da wir

[10]) H. S. 190, 151, 1930.
[11]) H. S. 238, 35, 1936.

aber hinsichtlich der Emulgierkraft dieses Stoffgemenges immer wieder auf frühere Literaturangaben zurückgreifen müssen, wurde die alte Bezeichnung der Einheitlichkeit halber beibehalten.

Metacholesterin $C_{27}H_{45}OH$.

Auch über diesen Stoff gehen die Ansichten sehr auseinander. Nach *Lifschütz* [12]) soll sich m-Cholesterin im Wollfett vorfinden. Er beschreibt es als ein Isomeres des Cholesterins. mit dem gleichen optischen Drehvermögen wie jenes und einem Schmelzpunkt von 141°. Nach Untersuchungen, die neulich von *Mohs* [13]) durchgeführt worden sind. soll es sich nur um ein verunreinigtes Cholesterin (!) handeln. In der Literatur wird ihm aber fast durchwegs eine viel grössere Emulgierfähigkeit als dem Cholesterin selbst zugeschrieben. Ebenso wird es als Bestandteil vieler Patentvorschriften von Emulsionen angegeben. Wir fanden es daher angebracht, auch diesen Stoff einer systematischen Prüfung zu unterziehen.

Obwohl die tierischen Sterine schon lange als gute Emulgatoren bekannt sind, fehlen uns über entsprechende Wirkungen von pflanzlichen Sterinen jegliche Angaben. Wir stellten deshalb auch Versuche mit zwei Phytosterinen an.

Sitosterin.

Mit diesem Namen werden eine ganze Reihe von sehr ähnlichen Sterinen (Isomeren-Komplexe) bezeichnet. die kaum voneinander zu trennen sind. Als Sitosterin wurde zuerst das von *Burian* [14]) aus Roggenkeimlingen isolierte Phytosterin bezeichnet. Später fand man dieses Sterin auch in vielen andern Pflanzen, besonders in der Scopoliawurzel und in der Brennessel. *Anderson* und *Bonstedt* [15]) haben die Uneinheitlichkeit dieses Stoffes aufgedeckt. Meistens liegt ein Gemisch vor. in welchem Sitosterin mengenmässig fast immer vorherrscht. Lange Zeit wurde Sitosterin als Isomeres des Cholesterins angesehen. *Sandquist* [16]) konnte jedoch feststellen, dass Sitosterin ein Homologes des Cholesterins ist.

Stigmasterin.

Stigmasterin ist im Gegensatz zu Sitosterin ein einheitlicher Stoff und wohl das einzige Phytosterin, das bis heute ganz rein erhalten wurde. Es hat die Formel $C_{29}H_{48}O$, schmilzt bei 170° und ist optisch linksdrehend. Es wird meist aus dem Unverseifbaren des Oels der Calabarbohne (Physostigma venenosum) gewonnen. Es findet sich auch im Sterin der Sojabohne, der Mohrrübe, ferner im Cocosfett und im Kakaofettöl. In der Scopoliawurzel und Brennessel fehlt es dagegen.

Ergosterin.

Um auch einen Vertreter der Pilzsterine in unserer Versuchsreihe einzubeziehen, benutzten wir für unsere Versuche auch das Ergosterin.

---

[12]) H. S. 114, 1921.
[13]) Fette und Seifen, 152, 1937.
[14]) Mh. f. Ch. 18, 551, 1887.
[15]) H. S. 176, 269, 1928.
[16]) B. 64, 2167, 1931.

Wir taten dies hauptsächlich auch darum, weil nach Angaben in neuerer Literatur sich auch Ergosterin im Unverseifbaren des Wollfettes vorfinden soll und möglicherweise auch an der guten Emulgierfähigkeit des letzteren teilhaben könnte.

Ergosterin wurde zuerst von *Tanret* [17]) aus dem Mutterkorn rein erhalten. Durch die Eigenschaft, unter Einwirkung des ultravioletten Lichtes sich in das antirachitisch wirkende Vitamin D_2 umzuwandeln, hat es grosse Bedeutung erlangt. Ergosterin kristallisiert in Blättchen, hat einen Schmelzpunkt von 163° und ist stark linksdrehend. Seine Formel ist $C_{28}H_{41}O$. Es enthält ein C-Atom mehr als Cholesterin. Heute wird es hauptsächlich aus Hefe [18]) dargestellt.

Die Pflanzen und Pilzsterine gleichen in ihrem Aufbau dem des Cholesterins. Vor allem stimmen die Pflanzensterine mit ihm bis auf die Seitenkette am Fünfring strukturell und sterisch überein, so dass es hier von Interesse sein könnte, die Unterschiede ihrer Wasserbindefähigkeit mit der Verschiedenheit der Seitenketten zu vergleichen.

[17]) C. r. Acad. d. sc. 108, 89, 1889.
[18]) H. S. 124, 8, 1922 und 181, 15, 1929.

Emulsionen mit Sterinen.

A. Sterine in Vaselin.

Vor allem von Cholesterin wusste man schon lange, dass es vorzügliche Emulgierfähigkeit aufweist, und die moderne Kosmetik bedient sich auch dieses Stoffes in ausgiebiger Weise. Eine systematische Untersuchung über seine Eigenschaften als Emulgator aber scheint noch nie durchgeführt worden zu sein, sonst würden die Ansichten darüber nicht so sehr auseinander gehen. Stets vermisst man bei den vorliegenden Angaben die Bezeichnung der verwendeten Grundlage. Wie wir aus nachfolgenden Untersuchungen ersehen werden, ist die Beschaffenheit der Grundlage von sehr grosser Bedeutung, da durch gewisse natürliche Beistoffe die Emulgierung eine Förderung oder eine Hemmung erfahren kann.

In der Salbenpraxis findet Cholesterin überwiegend Verwendung als Bestandteil des Wollfettes. Allerdings gibt es Autoren, die ihm die Emulgierfähigkeit absprechen möchten. So schreibt *Lifschütz* [19]) „dass das Cholesterin nicht, zum mindesten nicht allein, die Ursache der starken Wassergier des Wollfettes sein könne". In dem stark cholesterinhaltigen Präparat „Vellolin", das überhaupt kein Wasser aufnahm, will er einen weitern Beweis der geringen Hydrophilie des Cholesterins erblicken.

Selbst wenn eine Grundlage viel Emulgator enthält, will damit noch nicht gesagt sein, dass auch viel Wasser hineinemulgiert werden kann. Der Emulgator kann an der Entfaltung seiner Wirkung durch verschiedene Umstände gehindert werden. Gerade ein Ueberschuss an Emulgator kann schon einen Grund der Störung darstellen, der sich ganz beträchtlich auswirken kann. Ebenso tritt die seltsame Erscheinung auf, dass sich zwei an sich gute Emulgatoren in derselben Emulsion gegenseitig stören können. Die Menge Emulgator, die notwendig ist, um eine optimale Wirkung zu erzielen, wird meist mit 3—5 % angegeben. Sie kann aber auch höher sein, wie aus den Versuchen von *Mühlemann* [9]) mit Monoolein (9 %) und von *Rauber* [5]) mit Dodecylalkohol (10 %) hervorgeht. Bei Sterinen wird jedoch die optimale Wirkung zum Teil schon mit zirka 1 % angegeben, so dass wir unsere Versuche mit Mischungen zu 0,5, 1, 2, 3 und 5 % Sterin durchführten. Die Arbeitsweise war dieselbe wie bei den aromatischen Alkoholen. Die Sterine bezogen wir in bestmöglicher Qualität von der Firma Dr. Fränkel und Dr. Landau, Berlin-Oberschöneweide.

[19]) H. S. Zeitschr. f. physiol. Chem. 114, 1921.

Tabelle 3.

Sterine in Vaselin (W. Z. 8,8).
Zusammenfassung der Wasserzahlen.

	0,5 %	1 %	2 %	3 %	5 %
Cholesterin	108,5	117,39	112,76		
„Isocholesterin“	12,99	17,64	28,33	33,3	30,95
m-Cholesterin	9,89	150,0	119,78		
Sitosterin	69,49	14,28	25,0	25,0	21,95
Stigmasterin		17,6			
Ergosterin		19,16			

1. Cholesterin-Vaselin-Emulsionen.

Durch Beigabe von Cholesterin zu Vaselin haben wir Salbenemulsionen erhalten, die in nichts mehr Vaseline als Grundlage vermuten liessen. Durchwegs zeigten sie eine weiche, geschmeidige, sahneartige Konsistenz. Die Wasseraufnahme durch das sonst hydrophobe Vaselin war denn auch beträchtlich. Da *Cerbelaud* in seinem „Formulaire de Parfumerie“ angibt, dass durch eine Beigabe von weniger als 1 % an Cholesterin die Wasseraufnahmefähigkeit vermindert, von mehr als 1 % jedoch nicht erhöht werde, stellten wir unsere Versuche schon mit 0,5%igen Mischungen an, um diese Feststellung nachzuprüfen. Die Resultate ergaben, dass eine 0,5- und 0,75%ige Cholesterinsalbe eine Wassermenge von 52 %, auf das Gesamtgewicht bezogen, zu emulgieren vermochte. Diese Zahl liegt nur wenig unter dem Optimum, das tatsächlich, wie *Cerbelaud* berichtet, in der 1%igen Verschmelzung erreicht wird. Der höchste Wassergehalt betrug 54 %. Die entsprechende Wasserzahl ist 117,39. Durch steigende Konzentration an Emulgator zeigten die Salben eine Abnahme an Wasserbindefähigkeit, wodurch die Angaben von *Cerbelaud* wiederum bestätigt werden. Diese Erscheinung dürfte jedoch, wie wir aus spätern Ergebnissen ersehen werden, nur für Vaseline Geltung haben.

Die Wasserzahlen der verschiedenen Emulgatorkonzentrationen liegen indessen so nahe beieinander, dass in der Praxis, wo kaum Höchstwerte an Flüssigkeitsgehalt erzielt werden müssen, eine 0,5%ige Cholesterin-Vaselin-Grundlage den Anforderungen vollauf genügen dürfte.

2. „Isocholesterin“-Vaselin-Emulsionen.

„Isocholesterin“, dem allgemein eine sehr gute bis ausgezeichnete Emulgierfähigkeit zugeschrieben wurde, hat sich bei unseren Versuchen in Vaselin als schlechter Emulsionsvermittler erwiesen. Immerhin vermag es die Wasserzahl des Vaselins um das Vierfache zu erhöhen. Mit steigender Konzentration an Emulgator nimmt auch die Zähigkeit der Grundlage-Mischung zu. Die Inkorporierung des Wassers hält sehr schwer, obwohl die Beschaffenheit und das Knistern der Grundmasse beim Bearbeiten

eine gute Emulgierung vermuten liesse. Die Salbe bleibt zähe, klebrig und fängt auch nach sicher erfolgter Sättigung mit Wasser nicht zu gleiten an. Es findet auch keine oder kaum eine nennenswerte Pseudoemulgierung statt. Das nicht emulgierte Wasser tritt sofort aus. Die Wasserzahlen steigen mit zunehmendem „Isocholesterin"-Gehalt langsam an bis zur 3%-Mischung, die uns das beste Ergebnis mit einer W. Z. von 33,3 aufwies.

3. Meta-Cholesterin-Vaselin-Emulsionen.

Nach *Lifschütz* [20]) scheint das m-Cholesterin das non plus ultra der Emulgatoren zu sein. Einer Mischung von reinen Kristallen, zu 2 % mit Vaseline verschmolzen, konnte nach seinen Angaben eine Wassermenge von 500—600 % einverleibt werden. Zu diesen Ergebnissen fehlt uns jedoch die Kenntnis seiner Arbeitsmethode, die mit der unsrigen kaum übereinstimmen wird. Es dürfte sich um die Resultate handeln, die sogleich nach erfolgter Emulgierung festgestellt wurden und als Höchstwerte der Flüssigkeitskapazität gelten dürften, ohne Rücksicht auf die Stabilität der Salbenemulsion. Auch ist nicht bekannt, ob obige Werte in Vaselin allein oder auch in andern Grundlagen erzielt wurden. Unsere Resultate (W. Z.) beziehen sich jedoch auf den konstanten Wassergehalt nach erfolgter Lagerung und Entfernung der nichtemulgierten Flüssigkeit. In vorliegender Arbeit wurden die Angaben der bis zum Sättigungsgrad verbrauchten Wassermenge pro Salbe weggelassen, da ihnen weder theoretisch noch praktisch irgendwelche Bedeutung zukommt.

Die beste Emulgierung mit m-Cholesterin erzielten wir, wie beim Cholesterin, mit einer 1 %igen Mischung. Die Bestimmung ergab eine W. Z. von 150. Merkwürdigerweise aber blieb die Wasserzahl der 0,5%igen Mischung mit 9,89 nur wenig über der des Vaselins selbst stehen. Die bei der allgemeinen Beschreibung der Sterine erwähnte Feststellung von *Mohs*, wonach m-Cholesterin nur ein verunreinigtes Cholesterin sein soll, scheinen damit nicht in Einklang zu stehen. Es dürfte einmal die Differenz der W. Z. beider Emulgatoren in 5%iger Mischung nicht so gewaltig sein; sodann ist es unerklärlich, inwiefern ein „verunreinigter" Emulgator in 1 %iger Zugabe plötzlich bessere Werte erzielen sollte als der reine. Es müsste denn schon sein, dass die Verunreinigung ein besonders guter Emulgator wäre.

An diesen Salbenemulsionen zeigte sich erstmals eine interessante Erscheinung, die wir bei späteren Versuchen noch öfters beobachten konnten. Die Salben erlangten durch die Wasserzugabe eine gewisse Steifheit, dies jedoch nur bis zu einem bestimmten Höhepunkte. Bei weiterem Zusatz von Wasser wurden die Salbenemulsionen wieder weicher und geschmeidiger. Wir werden später noch auf diese Erscheinung zurückgreifen.

4. Pflanzen- und Pilzsterin-Vaselin-Emulsionen.

Sitosterin, Stigmasterin und Ergosterin erwiesen sich in Vaselin im Vergleich mit Cholesterin und m-Cholesterin als ungeeignete Emulgatoren.

[20]) H. S. 114, 121, 1921.

Sie machten die Grundlage zäh, welcher Umstand sich oft für die Emulgierung als nachteilig herausstellte, z. B. auch bei „Isocholesterin". Ein eigenartiges Optimum zeigt Sitosterin mit einer W. Z. von 69,49 in einer 0,5%igen Verschmelzung. Bei steigender Zugabe an Emulgator fällt die W. Z. auf 14, um nachher wieder bis auf 25 zu steigen. Möglicherweise ist bei 1 %iger Zugabe das Optimum bereits überschritten und der Emulgator im Ueberschuss vorhanden. Da er bestrebt ist, sich in der Grenzfläche anzusammeln, so ist dadurch die Möglichkeit gegeben, dass er sich dort auskristallisieren und infolgedessen die Filmbildung stark beeinträchtigen könnte. Wir untersuchten verschiedene Verschmelzungen von Sitosterin-Vaselin in wechselnden Konzentrationen mikroskopisch ohne aber irgendwelche Ausscheidungen oder Kristalle des Emulgators feststellen zu können. Nach unserer Ansicht dürfte dies erst während der Emulgierung erfolgen, einerseits wegen der Anreicherung des Emulgators in der Grenzfläche, anderseits durch die Berührung mit Wasser. Eine mikroskopische Untersuchung der Salbenemulsion war ergebnislos.

Von Stigmasterin und Ergosterin findet sich nur ein Wert in der Tabelle. Aus ihm ist schon ersichtlich, dass eine praktische Verwendung dieser beiden Stoffe nicht in Betracht kommt. Zumal ihr Preis ein ausserordentlich hoher ist, liessen wir es mit einer Untersuchung bewenden.

5. Emulsionen mit Vaselin und zwei Sterinen.

Es war naheliegend einmal dahin Versuche anzustellen, inwiefern zwei an sich gute Emulgatoren in Kombination sich auswirken würden. So hält es *Gänssle* [21]) für nicht ausgeschlossen, dass z. B. Cholesterin oder „Isocholesterin" in Gegenwart von m-Cholesterin eine höhere Hydrophilie erlangen können. Wir stellten diesbezügliche Versuche mit Cholesterin und m-Cholesterin zu je 1 % in Vaselin an. Schon bei der Emulgierung sahen wir, dass dieses Gemisch bedeutend weniger Flüssigkeit aufzunehmen vermochte. Nach erfolgter Lagerung musste ein beträchtlicher Wasseraustritt konstatiert werden, so dass zum Schlusse nur noch eine W. Z. von 12 resultierte. Wenn uns auch die Gründe zu diesem eigentümlichen Verhalten dieser beiden Emulgatoren, die doch im Aufbau wie in ihrer Wirkung einander sehr ähnlich sind, fehlen, so scheint darin doch ein Beweis zu liegen, dass die beiden Sterine nicht einen einheitlichen Stoff bilden, wie *Mohs* festgestellt zu haben glaubt.

Ebenfalls stellten wir eine Mischung von Cholesterin und „Isocholesterin" in Vaselin in gleichen Verhältnissen wie oben her. Die Ergebnisse der Emulgierung war gleichfalls schlecht. Die W. Z. betrug 11,11.

Diese zwei Beispiele zeigen, dass sowohl zwei gute wie auch ein guter und ein schlechter Emulgator sich gegenseitig in ein und derselben Emulsion stören. Es scheint dies jedoch von Fall zu Fall verschieden zu sein, da es tatsächlich auch Emulgatoren gibt, die zusammengebracht die Emulgierfähigkeit in reichlichem Masse zu steigern vermögen. Die Steigerung oder Störung der Emulgierung dürfte aber jedenfalls nicht nur von den einzelnen Emulgatoren, sondern mit Bestimmtheit auch von der Beschaffenheit der verwendeten Grundlage abhängig sein.

[21]) Fette und Seifen, 11, 460 ff., 1937.

B. Sterine in Astrafett.

Das Astrafett hat sich in Verbindung mit einzelnen Sterinen als ausgezeichnete Grundlage und als besonders wertvoll für Salbenemulsionen mit hohem Flüssigkeitsgehalt erwiesen. Seine eigene Hydrophilie (W. Z. 75) mag einen grossen, wenn nicht ausschlaggebenden Anteil daran haben. Ist es doch gelungen, durch Beifügen von Sterinen die Wasseraufnahmefähigkeit um das Zehnfache zu erhöhen und der Grundlage brutto über 700 % Wasser zu inkorporieren. Die höchsten Werte wurden erhalten in

1. Cholesterin-Astrafett-Emulsionen (vgl. Tabelle 4, Seite 24).

Schon bei 0,5%iger Zugabe erreichten wir eine W. Z. von 132,55. Bei der 1%igen Mischung stieg sie schon auf 244. Durch den zunehmenden Wassergehalt nahm aber auch die Salbe eine andere Konsistenz an. Sobald mehr als 100—150 % Wasser zugegeben worden war, wurde die Masse elastisch, gallertig und etwas steif, ohne jedoch eine gewisse Geschmeidigkeit zu verlieren. Oft schon lange vor erfolgter Sättigung mit Wasser fing die Salbe in der Reibschale zu gleiten an, so dass wir nach eingeschalteten Ruhepausen immer wieder die Möglichkeit einer Weiteremulgierung ausprobierten, bis einwandfrei kein Wasser mehr aufgenommen wurde. Beim Bearbeiten der Salben mit dem Spatel nach einwöchiger Lagerung trat im Vergleich mit den Vaselinemulsionen relativ wenig Wasser aus. Dieses vollends zu entfernen beanspruchte aber bedeutend mehr Zeit als dort, da es in der etwas porösen Grundlage durch Kapillarkräfte zurückgehalten werden dürfte.

Das höchste Resultat sämtlicher Untersuchungen gab eine 3%ige Cholesterin-Astrafett-Mischung mit der ansehnlichen W. Z. 610.

Die Salbe war nach dem Ausarbeiten als ziemlich geschmeidig anzusprechen, dem Aussehen nach an Pasta zinci oder Diadermincreme erinnernd. Auf die Haut gelegt, zeigte sie eine sehr gute Kühlwirkung. Bei längerem Aufbewahren in einem gewöhnlichen Salbentopf verlor sie sehr viel Wasser durch Verdunstung und hinterliess auf der Oberfläche nurmehr das feine, schaumartige Gerüst des Fettkörpers.

Wir beobachteten auch an dieser Salbe die auf Seite 20 erwähnte Erscheinung. Bei einer Wasseraufnahme von 300 % war die Salbe steifer als z. B. bei 400 oder 500 %. Wir mussten deshalb an die Möglichkeit einer Emulsionsumkehrung vom W/O-Typ in den O/W-Typ denken, zumal ein so hoher Wassergehalt für eine Salbe als kaum für möglich gehalten wurde. Das Weicherwerden der Salbe bei zunehmendem Flüssigkeitsgehalt konnte als Verdünnung der einen Phase gewertet werden. Es kann dies aber nur mit der äussern Phase geschehen, und es müsste in unserem Falle aus der W/O- eine O/W-Emulsion entstanden sein. Diese Frage konnte durch die Unterscheidungsmethoden für Emulsionstypen leicht abgeklärt werden, wovon uns drei zur Verfügung standen: 1. die Verdünnungsmethode, 2. die Färbemethode, 3. die elektrische Leitfähigkeitsprüfung. Wir wendeten Nr. 1 und Nr. 2 an. Eine kleine Probe unserer Salbe wurde in eine

Schale mit Wasser gebracht. Sie blieb unverändert und schwamm auf der Flüssigkeit. Es musste also Fett die äussere Phase sein und eine W/O-Emulsion vorliegen. Auch die Färbemethode führte zum gleichen Ergebnis. Indem einmal die Fettphase mit Sudan III gefärbt und mit reinem Wasser versetzt, ein zweitesmal das Wasser mit Methylenblauzusatz in die reine Fettphase einemulgiert wurde, konnte mikroskopisch leicht festgestellt werden, dass das Wasser die innere Phase bildete.

2. „Isocholesterin"-Astrafett-Emulsionen.

„Isocholesterin" hat sich in Astrafett nicht nur schlecht, sondern direkt emulsionsstörend ausgewirkt. Die erhaltenen W. Z. lagen alle unter der des Fettes selbst, die in der 3%igen Mischung nur annähernd erreicht wurde. Auf Grund der vorliegenden Bestimmungen ist es unerklärlich, warum bisher fast allgemein dem „Isocholesterin" eine so grosse Emulgierkraft zugeschrieben wurde, die es gar nicht besitzt. Da es lange Zeit als Isomeres des Cholesterins angesehen wurde, glaubte man wohl, dass es die nämlichen Eigenschaften wie dieses besitzen müsse.

3. Meta-Cholesterin-Astrafett-Emulsionen.

Wie in den Vaselinmischungen hat sich dieses Sterin auch in Astrafett bestens bewährt. Es wurden nicht so hohe Resultate erreicht wie mit Cholesterin, die Emulgierung ging aber schneller vor sich als dort. Auch war die Beschaffenheit der Salben noch geschmeidiger. Es wurden nach der Absättigung meist noch grössere Mengen von Wasser als Pseudoemulsion aufgenommen, die sich bis zum Ausarbeiten im Verbande zu halten vermochten. So konnte z. B. in 20 g einer 3%igen Mischung nicht weniger als 130 ccm Wasser einverleibt werden, was einer Flüssigkeitsaufnahme von 650 % entspricht. Die endgültige Bestimmung des konstanten Wassergehaltes ergab eine W. Z. von 566,66. Sie stellt den Höchstwert der Versuchsserie mit diesem Emulgator dar. Eine bemerkenswerte Ausnahme macht die 2%ige Mischung, in der die Emulgierkraft des m-Cholesterins die des Cholesterins übertrifft und mit einer W. Z. von 426,3 die des Cholesterins um rund 50 übersteigt. In der 3%igen Mischung steht es jedoch mit der W. Z. von 566 jenem wiederum um rund 50 nach.

4. Pflanzen- und Pilzsterin-Astrafett-Emulsionen.

Obwohl *Sitosterin* in Vaselin als ungenügender Emulsionsvermittler auftrat, zeigte es in Astrafett eine hervorragende Wirkung in allen Versuchen. Das Optimum wurde in der 2%igen Mischung mit einer W. Z. von 300 erreicht. Die Sitosterin-Astrafett-Emulsionen hatten jedoch den Nachteil, dass sie schon während der Emulgierung, besonders aber durch das Lagern steif und hart wurden und beim Bearbeiten mit dem Spatel lederig und brüchig waren, so dass an eine Verwendung in der Salbenpraxis nicht zu denken wäre.

Stigmasterin und *Ergosterin* wirkten in Astrafett schlecht. Ihre Salbenemulsionen waren nach einwöchigem Aufbewahren sehr hart und bröckelig.

Tabelle 4.

Sterine in Astrafett (W. Z. 75).
Zusammenfassung der Wasserzahlen.

	0,5 %	1 %	2 %	3 %	5 %
Cholesterin	132,55	244,8	376,6	610.0	525.0
„Isocholesterin“	42,85	21,95	66,6	72,41	58.73
Meta-Cholesterin	85,18	233,33	426,31	566,6	455,55
Sitosterin	177,7	212,5	300,0	270,3	
Stigmasterin	66,6	92,32	53,84		
Ergosterin		66,6			

C. Sterine in Schweinefett.

Trotz dem Bestreben, das Schweinefett aus der Salbenpraxis zu verdrängen, da es den Nachteil hat leicht zu verderben, konnte es sich doch in der PH. H. V. für einige wenige Präparate halten. Es hat gegenüber andern Grundlagen doch auch gewisse Vorzüge, wie z. B. bessere Resorbierbarkeit durch die Haut. Deshalb kann ihm eine Eignung für Emulsionssalben nicht abgesprochen werden. Wir rechneten mit der Möglichkeit, dass mit dem weichen Schweinefett das Zäherwerden der Grundlage durch Zusatz von Sterinen kompensiert und viel Flüssigkeit inkorporiert werden könnte. Das von uns verwendete Schweinefett zeigte eine eigene W. Z. von 12,22.

Fast durchwegs waren die Emulsionen mit Sterin und Schweinefett sehr weich bis dickflüssig. Das Ausarbeiten des nichtgebundenen Wassers gestaltete sich daher manchmal der Konsistenz wegen sehr schwierig, und es bestand immer die Gefahr neuer Pseudoemulgierung.

Mit Ausnahme des Ergosterins konnte in den 0,5%igen und 1%igen Verschmelzungen keine namhafte Wasseraufnahme konstatiert werden. Ergosterin, das weder in Vaselin noch in Astrafett die Flüssigkeitskapazität der Grundlagen stark zu steigern oder überhaupt zu erhöhen vermochte, wirkt in Schweinefett plötzlich sehr gut. Wenn auch der Grund dieser Wirkung nicht feststeht, so glauben wir annehmen zu dürfen, dass die bessere Löslichkeit, die Ergosterin gegenüber den andern Sterinen in Schweinefett zeigt, daran beteiligt ist. In der Praxis dürfte Ergosterin jedoch schon seines Preises wegen kaum Verwendung finden, zumal Cholesterin und m-Cholesterin auch in Schweinefett wiederum beste Resultate erzielten. Es ist indessen recht eigenartig, wie die W. Z. mit zunehmender Beigabe dieser zwei Sterine nicht allmählich steigt wie z. B. in Astrafett, sondern bei der 2%igen Mischung plötzlich um das Zehn- und Zwanzigfache emporschnellt, wo mit m-Cholesterin eine W. Z. von 270 erreicht wurde. Das Schweinefett ist indessen bei Anwendung von Sterinen als Emulgatoren vom emulsions- und salbentechnischen Standpunkte aus, ohne auf die therapeutische Wirksamkeit Rücksicht zu nehmen, dem Astrafett unterlegen.

Tabelle 5.

Sterine in Schweinefett.

Zusammenfassung der Wasserzahlen.

	0.5 %	1 %	2 %	3 %
Cholesterin	8.67	19,04	177,77	
„Isocholesterin“	8.18	8,18	8,67	
m-Cholesterin	9.89	14,8	270,3	
Sitosterin	17.6	29,8	58,73	
Stigmasterin		11,11		
Ergosterin		112,76		

Emulsionen mit Alkaloidlösungen.

Sollen in eine Grundlage wässrige Arzneilösungen einemulgiert werden, so kann man auf keinen Fall sich auf ihre eigene W. Z. stützen. *Mühlemann* [22]) hat in Astrafett eine Reihe von Versuchen mit Lösungen von Chloriden, Bromiden und Jodiden der Alkalimetalle durchgeführt, die recht eigenartige Resultate ergaben. Besonders fällt auf, dass die Lösungszahlen, d. h. die Anzahl Gramm Lösung, die von 100 g Grundlage dauernd festgehalten wird, fast durchwegs über der W. Z. der Grundlage liegen und mit zunehmender Konzentration der Lösung beträchtlich ansteigen. Es ist dies umso merkwürdiger, als nach Angaben der Literatur obgenannte Salze den vorliegenden Emulsionstyp stören sollten. Nach *Clowes* [23]) sollen die Salze einwertiger Kationen die Fähigkeit haben, Oel in Wasser zu dispergieren. Sie müssten also in der Astrafettemulsion, die einen W O-Typ darstellt, antagonistisch wirken. Dagegen ist wiederum bekannt, dass eine O W-Emulsion mit Na-oleat als Emulgator durch Zusatz von NaCl in den W O-Typ umgewandelt wird. Es darf angenommen werden, dass Kochsalz die Wirksamkeit der hydrophilen Gruppen zu schwächen vermag. Dadurch werden die oleophilen Gruppen um so mehr hervortreten und wirken können. Bei den Versuchen von *Mühlemann* dürfte ein analoger Fall vorliegen, indem durch Eintritt der betreffenden Salze die in jedem Emulgator enthaltenen hydrophilen Gruppen zugunsten der oleophilen zurückgedrängt werden.

Mit den im Vorstehenden genannten Grundlagen (inklusive Emulgator), die die besten W. Z. ergaben, haben wir ebenfalls Versuche mit Lösungen angestellt, und zwar mit Cocain mur. und Heroin, deren Wirkung wir in einer 3%igen Cholesterin-Astrafett- und einer 3%igen Cetylalkohol-Astrafett-Grundlage prüften.

[22]) Galenicabulletin Nr. 8, 1938, S. 74.
[23]) Clayton, Emulsionstheorien, 64.

Tabelle 6.

Zusammenfassung der Lösungszahlen von Cocain mur. und Heroin.

	1 %	10 %	Grundlage
Cocain mur. ...	235,65	98,51	3%ige Cholesterin-Astrafett-
Heroin	253,4	74,07	Mischung W. Z. 610
Cocain mur. ...	202,32	83,81	3%ige Cetylalkohol-Astrafett-
Heroin	186,96	68,10	Mischung W. Z. 212,5

Obwohl in Astrafett um so mehr von den Salzlösungen (KJ. NaJ. KBr, NaBr, KCl, NaCl) inkorporiert werden konnte, desto konzentrierter sie waren, musste bei diesen Versuchen wiederum das Gegenteil konstatiert werden. Schon durch die 1%igen Lösungen wird besonders in der Cholesterin-Mischung die Emulgierfähigkeit gewaltig geschmälert. Es ist unmöglich, aus diesen verschiedenen Ergebnissen irgendwelche Rückschlüsse zu ziehen oder gar Gesetzmässigkeiten ableiten zu können. Es scheint, dass jedes Salz in seinen Wechselbeziehungen zu jedem einzelnen in der Emulsion befindlichen Stoff individuell wirkt. Aus obigen Versuchen dürfte jedoch hervorgehen, dass die Lösungszahl nicht nur vom angewandten Salze, sondern ebensosehr von der Art der Grundlage abhängig ist. Es liegen hier noch viele Probleme vor, die zu lösen nur durch umfangreiche systematische Versuchsserien möglich sein wird.

Schlussbetrachtung.

Durch vorliegende Arbeit ist eine kleine Uebersicht über die Eignung und Wirksamkeit aromatischer und hydroaromatischer Alkohole als Emulgatoren für den W/O-Typ gegeben. Die Ergebnisse der Versuche mit aromatischen Alkoholen gaben uns den Beweis, dass die Emulgierfähigkeit nicht durch die alkoholische Hydroxylgruppe allein gegeben ist, sondern dass auch andere Bedingungen, wie Unlöslichkeit in Wasser, erfüllt sein müssen. Zudem ist es nötig, dass der Emulgator in der äussern Phase kolloid gelöst ist. Wir vermuten, dass dies bei den aromatischen Alkoholen ebenfalls nicht der Fall ist und nur eine molekulare Lösung im Fettkörper vorliegt. Infolgedessen fallen die aromatischen Alkohole als Emulgatoren ausser Betracht.

Einige Sterine, die als Emulgatoren zum Teil schon bekannt waren, haben wir einer systematischen Prüfung unterzogen, so dass man aus den Resultaten sich über den Wirkungsbereich dieser Stoffe nunmehr bessere Klarheit verschaffen kann. Vor allem dürften nicht nur die recht hohen W. Z., die mit Cholesterin und m-Cholesterin erreicht wurden, sondern auch das gänzliche Versagen des „Isocholesterins" als Emulgator interessieren. Aus unseren Versuchen geht besonders hervor, dass eine grosse Emulgierwirkung nicht allein durch einen guten Emulgator schon erzielt werden kann, sondern dass auch die Grundlage geeignete Bedingungen zeigen muss, die anzugeben uns noch nicht möglich ist.

Unguentum refrigerans Ph. H. V. als Emulsionssalbe.

Die ausgezeichneten Emulgatoreigenschaften des Cholesterins lenkten unser Interesse auf die Unguentum refrigerans Ph. H. V., die seit dem Erscheinen ihrer Vorschrift in einer Reihe von Artikeln als schlecht taxiert wurde und an vielen Orten durch die Coldcreme Ph. H. IV. wiederum ersetzt worden ist. Wie uns bekannt ist, wird in vielen Apotheken auch eine Unguentum refrigerans nach eigener Formel für die Rezeptur hergestellt oder die Vorschrift des Arzneibuches unter Verminderung des Rosenwasser-Gehaltes bis zur Hälfte abgeändert. Anderseits soll wiederum stets eine schöne Creme nach neuer Pharmacopoe erhalten worden sein, die sich lange unverändert aufbewahren liess. Die Kühlsalbe sollte deshalb mitsamt den gemeldeten Störungen einer Untersuchung unterzogen werden.

In erster Linie darf man nicht vergessen, dass die Unguentum refrigerans eine Emulsion vom W O-Typ darstellt. Daraus allein lassen sich verschiedene Störungen durch Beimengungen als selbstverständlich erklären. Die meisten Vorwürfe gegen die Unguentum refrigerans richteten sich gegen den hohen Flüssigkeitsgehalt von 46 %. Nachdem wir jedoch Salben herstellen konnten mit einem konstanten Gehalt von 85,91 % (3%ige Cholesterin-Astrafett-Emulsion), schien uns der Fehler eher anderswo zu liegen. Frühere von uns angestellte Versuche mit Adeps lanae zeigten, dass dieses bei hohem Wassergehalt eine zähe und schwammige Masse bildete. die nach einigem Stehen einen grossen Teil des scheinbar inkorporierten Wassers wieder austreten liess. Die Vermutung lag nahe, dass das Adeps lanae diesbezüglich in der Unguentum refrigerans ungünstig wirken könnte. Man hätte auch zur Annahme neigen können, dass in der Grundlage sich zu viel Emulgator befände, da durch Beigabe von Oel bei vielen Salben mit Adeps lanae eine weitere Emulgierung von Wasser möglich wurde. Diese Wirkung aber ist nach Ueberlegungen und Erfahrungen weniger der Verminderung des Emulgatorgehaltes als vielmehr der Vermehrung der Fettphase und der Veränderung der Viskosität zuzuschreiben. Wir stellten in der Folge eine Reihe von Kühlsalben her, in denen wir durch Variationen der Vorschrift störende und fördernde Momente herauszufinden suchten.

Die Vorschrift der Pharmakopöe lautet:

Alcohol cetylicus	2,0
Adeps lanae	5,0
Vaselinum album	43,0
Ol. olivar.	4,0
Aqua rosarum	46,0
Ol. rosarum	gtt. II

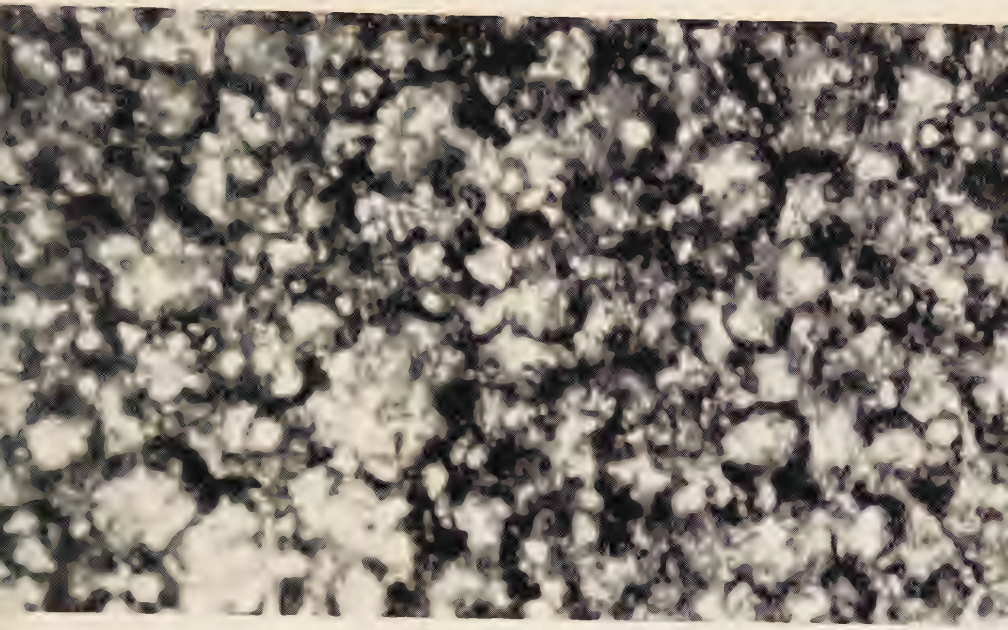
Wir änderten die Formel einmal dahin ab, dass wir das Adeps lanae wegliessen und durch Ol. olivarum ersetzten. Dadurch sollte festgestellt werden, ob der Cetylalkohol allein schon die 46,0 g Rosenwasser zu binden vermag, wie dies *Redgrove* [24]) glaubt. Bei 20,0 g Flüssigkeit jedoch war die Salbe schon gesättigt.

Die guten Erfahrungen, die mit Astrafett als Grundlage gemacht wurden, legten es nahe, das Adeps lanae durch dieses zu ersetzen. Von Anfang an hielten wir darauf, an der Originalformel nur kleine Abänderungen vorzunehmen, aber eine möglichst gute Wirkung zu erzielen. Durch das Astrafett an Stelle des Wollfettes kamen wir denn auch zu einem sehr befriedigenden Resultat. Das vorgeschriebene Quantum Rosenwasser wurde mit Leichtigkeit aufgenommen. Die Salbe hatte ein sehr schönes Aussehen. Ein nachträgliches Ausscheiden von Flüssigkeit war vollkommen ausgeschlossen. Denn eine Nachprüfung ergab, dass die fertige Salbe (100 g) noch 28 g Wasser aufnehmen konnte, das sind 55 % des bereits emulgierten Rosenwassers. Darin liegt nicht nur eine Garantie für die Stabilität der Salbe, sondern sicher auch ein grosser Vorteil für die praktische Verwendbarkeit, da kleinere Mengen Flüssigkeit ohne Bedenken beigefügt werden können. Die Flüssigkeitskapazität wurde durch Zugabe von 1‰ Cholesterin noch zu erhöhen versucht, wodurch sich jedoch die Emulgierfähigkeit verschlechterte. Das Rosenwasser wurde zwar restlos aufgenommen, es liess sich aber nachträglich nur noch 20,0 g Wasser bis zur Sättigung beifügen. Wir überliessen die Salbe eine halbe Stunde der Ruhe, um der Grenzflächenadsorption Zeit zu geben. Die Ruhepausen sind bei der Herstellung ein sehr wichtiger Faktor, da sie zum Gelingen der Emulsionen rascher beitragen als dreifach längeres Rühren und beständiges Bearbeiten. In obige Salbe liess sich jedoch auch nach dem Stehenlassen kein Wasser mehr emulgieren, so dass wir zum Schlusse kamen, dass das Cholesterin die vorliegende Emulsion stört oder dann in einem kritischen Mengenverhältnis mit den andern Emulgatoren oder Stoffen der Phasen stehen könnte, welche Erscheinung von *Robertson* [25]) öfters konstatiert wurde. Wir vermehrten deshalb die Fettphase durch Zufügen von 2,0 g Olivenöl, worauf die Salbe noch 30,0 g Wasser bis zur Sättigung aufzunehmen vermochte. Dieses Verhalten veranlasste uns den Oelgehalt in der Salbe auf Kosten des Vaselins zu erhöhen und die Formel folgendermassen abzuändern:

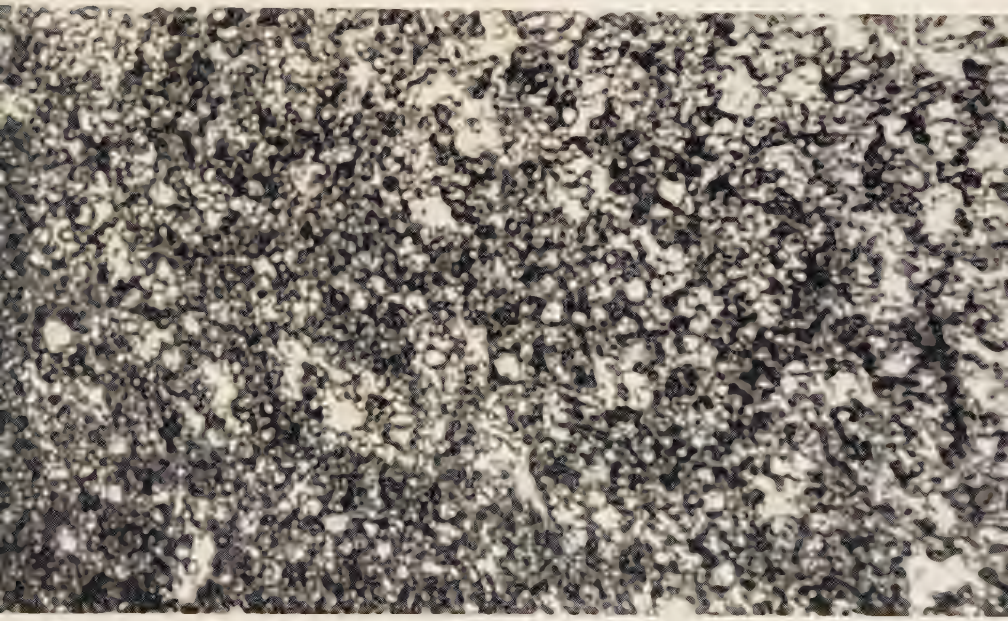
Alcohol cetylicus	2,0
Astrafett	5,0
Vaselin alb.	40,0
Ol. olivar.	7,0
Aqua rosar.	46,0
Ol. rosarum	gtt. II

Nach dieser Formel resultiert eine sehr schöne Coldcreme, die zugleich auch gute Kühlwirkung zeigt. Das Cholesterin wurde weggelassen, da in der Praxis wohl kaum eine Flüssigkeitszugabe von 50 % pro Salbe vor-

[24]) Redgrove, Manufact. Perfumer XI. 139, 1938.
[25]) Koll. Ztschr. Bd. 7, 1910.



Coldcreme Pharmacopöe.
900fach vergrössert.



Coldcreme nach neuer Formel.
900fach vergrössert.

kommen wird. Wir haben die Salbe nach obiger Formel mikroskopisch untersucht und mit der Coldcreme der Pharmacopöe verglichen. Wie aus beigefügten Mikrophotographien ersichtlich, ist der Unterschied ein bedeutender. Die dispergierten Kügelchen sind bedeutend kleiner und das Ganze homogener, wodurch auch eine grössere Stabilität der Emulsion erreicht wird.

Hinsichtlich der für die Coldcreme Ph. H. V. gemeldeten inkompatiblen Arzneistoffe wurden auch mit der Creme nach unserer Formel Versuche angestellt. Die Ergebnisse sind zum Teil befriedigend. So konnte auf 100 g Salbe 20.0 g essigsaure Tonerdelösung gut einemulgiert werden. Tinctura Carbonis detergens wurde schon weniger gut aufgenommen, 5.0 g auf 100.0 Salbe. Bei weiterem Zusatz gleitet die Creme und scheidet Wasser aus. Vom emulsionstheoretischen Standpunkt aus lässt sich die Störung leicht erklären. Tct. carb. deterg. besteht zur Hauptsache aus Tct. Quillajae. die Saponine enthält. Saponine gelten zwar als Emulgatoren. bewirken jedoch den O W-Typ, müssen deshalb folgerichtig in der Ungt. refrigerans (W O-Typ) antagonistisch wirken. Zudem wirkt der Alkohol auf die geschlossene Fettphase lösend ein und erschüttert auch seinerseits die Stabilität der Salbenemulsion. Der in der Tct. carb. deterg. gelöste Steinkohlenteer beeinflusst die Emulsion nicht. Es konnte 10 % Steinkohlenteer unserer Coldcreme beigemischt werden ohne dass irgendwelche Störung aufgetreten wäre. Interessant waren die Versuche mit Ichthyol als Zugabe zu Ungt. refrigerans. Bis 5 % konnten ohne Störung beigefügt werden. Jedoch wurde bei sorgfältigem Durchmischen der Ingredienzen mit dem Spatel eine schönere Salbe erhalten als durch Rühren mit dem Pistill. Besonders bei weiterer Zugabe von Ichthyol zerfiel die Emulsion, mit dem Pistill bearbeitet, viel eher. Eine 10%ige Beigabe konnte nicht bewerkstelligt werden. Merkwürdigerweise aber liessen sich eine 20-, 30-, 40- und 50%ige Ichthyolcoldcreme ohne Störung herstellen. Wir versuchten dann eine 10%ige Ichthyolcoldcreme recenter auszuführen, indem das Ichthyol direkt im Rosenwasser gelöst wurde. Dadurch sollten Störungen in elektrostatischer Hinsicht ausgeschaltet werden. Die Hälfte der Lösung wurde vorzüglich emulgiert. Bei weiterer Zugabe zeigte sich eine zunehmende Verdünnung und bei starkem Umrühren mit dem Pistill schied sich die Fettmasse von der Flüssigkeit. Es hatte ohne Zweifel eine Phasenumkehr stattgefunden. Der W/O-Typ hat sich in einen O/W-Typ verwandelt, der dann durch häufiges Rühren und Schlagen analog dem Milchrahm „ausbutterte". Es lassen sich diese Vorgänge aus der Natur des Ichthyols als Ammoniumsulfobituminat erklären. Die Möglichkeit besteht, dass in der Salzlösung durch Hydrolyse, besonders in der Wärme, Ammoniak abgespalten wird. Dies allein wird die Emulsion schon stören können. Es lässt sich aber auch noch eine Verseifung mit den aus Oel und Astrafett stammenden freien Fettsäuren denken. Seifen sind jedoch O/W-Emulgatoren und wirken auf die Salbenemulsion antagonistisch. Es scheinen die gegensätzlich wirkenden Stoffe in einer 10%igen Ichthyolcoldcreme in einem kritischen Mengenverhältnisse vorzuliegen oder sich mehr oder weniger die Waage zu halten. Auf alle Fälle ist es uns geglückt, durch Aenderung der üblichen Methoden auf einfache Weise eine längere Zeit haltbare 10%ige Mischung herzustellen. Wir brachten die Stoffe in eine

Reibschale und rührten dann mit einem trockenen, kurz vorher in heisses Wasser getauchten Pistill um, wobei eine abgabefähige Salbe erzielt wurde. Wie Mikroaufnahmen zeigten, scheint eine Doppelemulsion entstanden zu sein, indem nicht nur Ichthyol in der Salbe, sondern zugleich auch Salbenteilchen im Ichthyol emulgiert wurden.

Die gleiche Methode konnten wir auch mit Erfolg bei Zugabe von Thigenol anwenden.

Zurückgreifend auf die angegebene neue Formel zu einer Coldcreme, die klinisch noch ausprobiert werden müsste, wäre es notwendig, die Unguentum cetylicum dementsprechend abzuändern und das Wollfett durch Astrafett zu ersetzen.

Zusammenstellung der Resultate.

1. Es wurden folgende aromatische Alkohole auf ihre Eignung als Emulgatoren in W/O-Emulsionen (Salben) geprüft: Benzyl-, Phenylaethyl-, β-Phenylpropyl-, γ-Phenylpropyl-, α-Phenylbutyl-, Cumin- und Zimtalkohol. Diese Alkohole wurden in verschiedenen Prozentsätzen sowohl in Vaselinum album als in Oleum arachidis hydrogenatum eingeschmolzen, in die Mischung das Maximum von Wasser inkorporiert und in der wassergesättigten Salbe die W. Z. (Wasserzahl) bestimmt.

2. In Vaseline wirkten die geprüften Alkohole in vereinzelten Fällen in kaum nennenswertem Betrag steigernd auf die Wasseraufnahmefähigkeit, in der Mehrzahl der Fälle jedoch wurde, besonders in Zusätzen von 3—5 %, das an und für sich schon geringe Wasserbindungsvermögen des Vaselins noch weiter herabgesetzt.

3. In einem Oleum arachidis hydrogenatum (Astrafett) mit einer W. Z. 75 drückten schon Zusätze der genannten Alkohole von 1 % die W. Z. zum Teil bis auf einen Drittel, Zusätze von 3—10 % teilweise bis fast auf Null herunter. In keinem Fall trat eine Steigerung des Wasseraufnahmevermögens ein, im Gegenteil fand stets eine Senkung statt.

4. Die geprüften aromatischen Alkohole kommen als Emulgatoren für W/O-Systeme nicht in Frage; sie wirken im Gegenteil emulsionsfeindlich. Die Frage, ob primäre oder sekundäre Alkohole oder ob gesättigte oder ungesättigte besser wirken u. ä., wird damit gegenstandslos.

5. Die Ursache der emulsionsfeindlichen Wirkung der geprüften Alkohole liegt wahrscheinlich darin, dass sie zu einem geringen Betrage in Wasser löslich sind. Sie kann nicht in einer mangelhaften Fettlöslichkeit liegen.

5. In gleicher Weise wie die aromatischen Alkohole wurden auch einige Sterine auf ihre Eignung als Emulgatoren für wasserhaltige Salben geprüft, nämlich Cholesterin, „Isocholesterin", m-Cholesterin, Sitosterin, Stigmasterin und Ergosterin.

7. In Vaseline zeigten Cholesterin und m-Cholesterin hervorragende Emulgatorwirkung. Bei beiden liegt das Optimum bei 1 %. Die übrigen geprüften Sterine vermögen zwar die W. Z. des Vaselins auch etwas zu steigern, aber in ganz wesentlich geringerem Masse als die erstgenannten.

8. Ein Gemisch Cholesterin-Metacholesterin wirkt trotz der ausgezeichneten Emulgatoreigenschaften der beiden einzelnen Sterine in Vaselin kaum erhöhend auf dessen Wasseraufnahmefähigkeit. Die Ursache dieser gegenseitigen Aufhebung der Emulgierfähigkeit ist nicht bekannt. In ähnlicher Weise verhält sich auch ein Gemisch Cholesterin-„Isocholesterin".

9. In Oleum arachidis hydrogenatum erwiesen sich wiederum Cholesterin und Metacholesterin als ausgezeichnete Emulgatoren. Mit einem Zusatz von 3 % Cholesterin konnte sogar eine W. Z. von 610 erreicht werden, entsprechend einem Gehalt von 700 % Wasser in der betreffenden Salbe. Bei beiden Sterinen liegt das Optimum bei 3 %. „Isocholesterin" ist in

Astrafett nicht nur kein Emulgator, sondern drückt die der Grundlage eigene Wasseraufnahmefähigkeit noch beträchtlich herab.

Von den Phytosterinen zeigt das Sitosterin in Astrafett eine sehr gute Emulgatorwirkung, deren Optimum bei 2 % liegt. Die Konsistenz der Salben ist aber mit diesem Emulgator nach Einverleibung des Wassers lederig und spröde, so dass er sich trotz der guten emulgierenden Wirkung nicht als Emulgator eignet. Stigmasterin und Ergosterin sind in Astrafett ganz ungeeignete Emulgatoren.

10. In Adeps suillus erwiesen sich ebenfalls Cholesterin und Metacholesterin als beste Emulgatoren, wenn sie auch nicht so hervorragend wirkten wie in Astrafett. Bei beiden tritt ein auffallend plötzliches Heraufschwellen der Wirkung bei 2 % ein.

    Von den übrigen geprüften Sterinen zeigt im Schweinefett lediglich das Ergosterin nennenswerte Emulgatorwirkung.

11. Untersuchungen über die Emulgierung von wässerigen Cocainchlorhydrat- und Heroinlösungen in Astrafett, das je 3 % Cholesterin bzw. Cetylalkohol enthielt, zeigten, dass schon 1%ige Lösungen dieser Alkaloidsalze die betreffenden W.Z. der Grundlagen sehr stark herabsetzten. Noch viel stärker vermögen dies die entsprechenden 10%igen Alkaloidlösungen zu tun. Die Lösungszahlen (L. Z.) dieser Alkaloidsalze liegen also beträchtlich unter den W. Z. der Grundlage und fallen mit steigender Konzentration der Alkaloidsalzlösung.

12. In einer kleinen Studie über Unguentum refrigerans Ph. H. V. wird eine abgeänderte Vorschrift ausgearbeitet. Sie ergibt eine Coldcreme, die sich auch eignet zur Inkorporierung mit weiteren Zusätzen, wie essigsaure Tonerde und Ammonium sulfobituminosum.